

Thomas Josef Fietz

Dr. med.

Integrinexpression auf Kolonkarzinom-Zelllinien und deren integrinvermitteltes Adhäsionsverhalten auf definierten Molekülen der extrazellulären Matrix

Geboren am 11.11.1967 in Trier

Reifeprüfung am 25.06.1987 in Trier

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 95/96

Physikum am 30.08.1990 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Wien und Heidelberg

Praktisches Jahr an der Duke University, NC, USA, MD Anderson Cancer Center, TX, USA,
Universität Heidelberg

Staatsexamen am 22.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Möller

Einer der entscheidenden prognostischen Faktoren für den Verlauf einer Tumorerkrankung ist die Frage nach der Metastasierung des Primärtumors. Um zu metastasieren müssen sich Tumorzellen aus dem ursprünglichen Zellverband lösen, in die Blut- oder Lymphbahn einbrechen und an dem Metastasierungsort den Blut- bzw. Lymphstrom wieder verlassen. Von großer Bedeutung ist hierbei der Gebrauch von Adhäsionsmolekülen auf der Zelloberfläche. Neben Immunglobulinen, Selektinen und Cadherinen gehören die Rezeptoren vom Integrin-Typ zu der großen Familie der Adhäsionsmoleküle.

Im Rahmen dieser Studie untersuchten wir mit Hilfe der Durchflußzytometrie und der Immunzytologie die Expression von Integrinrezeptoren auf Kolonkarzinomzelllinien sowie deren Modulation durch Entzug von foetalem Kälberserum oder Zusatz von verschiedenen Zytokinen. Wir etablierten in unserem Labor eine nichtradioaktive Methode zur Bestimmung der Adhäsion sowie der Adhäsions-Inhibition von Kolonkarzinomzellen auf verschiedenen Extrazellulärmatrixbestandteilen. Mit Hilfe dieser Adhäsionsassays untersuchten wir die Bedeutung der einzelnen Integrine für das Adhäsionsverhalten auf den Matrixbestandteilen Fibronectin, Laminin, Collagen I, Collagen IV und Tenascin und die Abhängigkeit dieses Verhaltens von Serumfaktoren. Als Zelllinien wurden die kommerziell erwerblichen Kolonkarzinomzelllinien COLO 205, HT-29, SW 480 und SW 620 gewählt sowie die in unserem Labor aus einem besonders aggressiven Primärtumor etablierten CHD-1, CHD-1 SCID A und CHD-1 SCID B.

Zusammenfassend konnten wir die Bedeutung der Rezeptoren vom Integrin Typ für Kolonkarzinomzelllinien nachweisen. Diese Rezeptoren werden nicht nur auf der Zelloberfläche exprimiert, sondern auch funktionell von der Zelle in Anspruch genommen. Dabei führt ein Blockieren der Integrin-Rezeptoren zu einem auf manchen Matrixbestandteilen vollständigen Adhäsionsverlust. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die mögliche Bedeutung von Integrinen für die Entstehung der Metastasierung. Für den Matrixbestandteil Tenascin konnte mit dem $\alpha 2\beta 1$ -Integrin ein zur Zeit unserer Experimente noch nicht beschriebener Rezeptor gefunden werden.